Aus der Universitäts-Haut- und Hautpoliklinik der Charité
(Stellvertretender Direktor: Dr. Franz Blumenthal).

Ueber Parallelversuche mit Serum und Liquor nach Wassermann und Sachs-Georgi.

GEKÜRZTE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

vorgelegt von

Frau **Anna Raabe.**

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der Promotion: 27. März 1919.

Berlin 1919.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent:
Dr. Franz Blumenthal.

Sonderabdruck
aus der Berliner klin. Wochenschrift, 1919, Nr. 43, S. 1012.

Der Weg von der Entdeckung der Wassermann'schen Serumreaktion bis zu den neuesten serologischen Reaktionen führt über zahlreiche Versuche in den verschiedensten Formen, die wohl zu einer Klärung der Biochemie der Syphilisreaktion beitrugen, aber zunächst kein praktisch verwendbares Resultat für die Diagnostik ergaben wegen ihrer Unspezifizität für Lues, so dass bisher die Wassermann'sche Reaktion als die einzige verlässliche erschien. In der letzten Zeit wendet sich das Interesse zwei Reaktionen zu, nämlich der von Meinicke und der von Sachs-Georgi. Die Meinicke'sche Reaktion hat den grossen Nachteil, dass Liquor cerebrospinalis überhaupt nicht mit dieser Methode geprüft werden kann, und dass eine Reihe von Seren sich gar nicht zur Untersuchung eignet.

Die Reaktion, die wir in unserem serologischen Laboratorium neben der Wassermann'schen zur Anwendung gebracht haben, ist die von Sachs-Georgi.

Sie ist einfacher als die von Meinicke und lässt die Prüfung des Liquor cerebrospinalis und aller klaren Seren zu. Ihrem Wesen nach gehört sie wohl, wie die Wassermann'sche auch, zu den kolloidalen Fällungsreaktionen, bei denen die Vereinigung von Serumeiweiss und Extraktlipoiden stattfindet, hier aber zum Unterschied von der Wassermann'schen Reaktion dem Auge sichtbar ausgefällt werden.

Ueber das Wesen seiner Reaktion sagt Sachs: „Es ist zu berücksichtigen, dass das entstandene Präzipitat nicht allein aus Globulin, sondern aus Globulin-Lipoidkomplexen bestehen dürfte."

Das Bestreben von Sachs war, die Präzipitation nach Möglichkeit den Bedingungen der Wassermann'schen Reaktion anzupassen. Es werden physiologische Kochsalzlösung und natürliche cholesterinierte Organextrakte verwendet.

Der Hauptversuch, wie Sachs ihn angibt, ist folgender:

Es wird 1 ccm Patientenserum (inaktiviert durch halbstündiges Erhitzen auf 55—56° und zehnfach verdünnt in 0,85proz. Kochsalzlösung) zusammengebracht mit 0,5 ccm alkoholischem, cholesteriniertem Rinderherzextrakt (6fach verdünnt mit 0,85proz. Kochsalzlösung).

Wie bei der Wassermann'schen Reaktion gibt es Extrakt- und Serumkontrollen.

„Positives und negatives Vergleichsserum werden wie im Hauptversuch behandelt.

Serumkontrollen: 1 ccm zehnfacher Verdünnung jedes einzelnen Serums wird in gleicher Weise, wie im Hauptversuch, mit 0,5 ccm sechsfach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Alkohol gemischt.

Extraktkontrolle: 0,5 ccm der Extraktverdünnung werden mit 1 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung gemischt."

Die beschickten Röhrchen werden gut geschüttelt und 2 Stunden im Brutschrank, sodann 18—20 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Danach lassen sich die Ergebnisse durch das von Kühn-Woithe angegebene Agglutinoskop ablesen. Ein negatives Serum ist klar durchscheinend, nur schwach opaleszierend. Positive Sera sind erkennbar an zahlreichen kleinsten Körnchen, die sich hell von dunklem Grunde abheben und deutlicher noch zu Tage treten nach nochmaligem Schütteln.

Die Stammextrakte werden nach Sachs wie folgt bereitet: „1 g feuchte Herzmuskelsubstanz wird mit 5 ccm Alkohol extrahiert. Der derart erhaltene Extrakt wird konzentriert und verschiedengradig mit Alkohol verdünnt, mit verschiedenen Cholesterinzusätzen (1proz. alkoholische Cholesterinlösung) beschickt, um optimale Verdünnung und Cholesterinzusatz zu ermitteln. Maassgebend für den auch zur Bereitung cholesterinierter Extrakte für die Wassermann'sche Reaktion geltenden Vorgang ist die sich aus den Untersuchungen von Sachs und Rondoni ergebende Tatsache, dass für die Wirksamkeit der Extrakte nicht ein einziges Lipoid, sondern das Zusammenwirken mehrerer Lipoidsubstanzen, und nicht ihre absolute, sondern ihre relative Konzentration von wesentlicher Bedeutung sind."

„Der cholesterinierte Rinderherzextrakt ist von folgender Zusammensetzung:

100 ccm Rohextrakt,
200 ccm Alkohol,
13,5 cmm 1 proz. alkoholischer Cholesterinlösung.

Für jeden Extrakt müssen, wie das übrigens auch bei der Cholesterinierung für die Wassermann'sche Reaktion gilt, optimaler Verdünnungsgrad und geeigneter Cholesterinzusatz — beide stehen in gegenseitiger Abhängigkeit voneinander — erprobt werden."

Für das Verfahren der Flockung ist die Art der Verdünnung des alkoholischen Extraktes von grösster Wichtigkeit. Die rasch hergestellte Extraktlösung ist am wenigsten wirksam, wird sie zu langsam bereitet, so kann sie ihre Homogenität verlieren.

Die Verdünnung wird hergestellt, in dem man zu der abgemessenen Menge des cholesterinierten Rinderherzextraktes die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung schnell hinzugiesst, diese horizontal schüttelt und danach die weiteren vier Teile Kochsalzlösung rasch hinzufügt. Diese Extraktlösung ist klar, durchscheinend und opaleszent.

Das Patientenserum muss möglichst frisch und klar und vor dem Versuch eine halbe Stunde lang im Wasserbad von 56° C inaktiviert sein.

Die physiologische Kochsalzlösung muss klar und steril sein.

Stark positive Sera sind schon nach 4—6 Stunden gut abzulesen, werden aber bei längerem Stehen noch verstärkt.

In unserem serologischen Laboratorium haben wir annähernd 2000 Versuche angestellt, einen Teil davon hat Dr. Franz Blumenthal schon in seinem Vortrag über die Sachs-Georgi'sche Reaktion in der Dermatologischen Gesellschaft im Februar 1919 besprochen. Gut 400 wurden mit einem uns von Sachs zur Verfügung gestellten Extrakt, die übrigen mit einem von uns selbst genau nach den Vorschriften von Sachs bereiteten Extrakt gemacht, der noch besser übereinstimmende Resultate mit der Wassermann'schen Reaktion lieferte, als der uns zugesandte. Vor der eigenen Herstellung des Extraktes benutzten wir einen anderen uns zugesandten Extrakt aus dem Frankfurter serologischen Institut und fanden fast in allen Fällen positive Ausschläge. Der Extrakt war unbrauchbar und hatte vielleicht durch Lagerung gelitten. Die Sachs-Georgi'sche Reaktion ist wohl ausschliesslich von der Güte des Extrakts abhängig.

Von den 1750 Parallelversuchen zwischen Wassermann und Sachs-Georgi fielen übereinstimmend positiv aus 569 Untersuchungen. Von diesen positiven Fällen handelt es sich in 519 Fällen um klinisch sichere Lues, in 23 Fällen um fragliche Lues, in den übrigen Fällen

in 4 Fällen um Skabies
„ 1 Falle „ Hirnabszess
„ 1 „ „ Panaritium
„ 1 „ „ Nervenleiden
„ 1 „ „ Deformation des Gaumens
„ 1 „ „ Ulcus cruris
„ 1 „ „ Eczema cruris
„ 1 „ „ Vitium cordis
„ 1 „ „ Nasenerkrankung; auf Wunsch
„ 1 „ „ ohne Symptome; auf Wunsch
„ 1 „ „ Dermatitis
„ 2 Fällen „ Kniegelenksentzündung
„ 4 „ „ Gonorrhoe
„ 1 Falle „ Muskelatrophie
„ 1 „ „ Laryngitis
„ 1 „ „ Ikterus + Gonorrhoe
„ 1 „ „ Struma
„ 2 Fällen „ Lichen chron.
„ 1 Falle „ Urticaria.

Uebereinstimmend negativ waren 1005 Fälle, davon 422 Lues latens, Lues I oder II während oder nach der Behandlung und Tabes dorsalis; 99 fragliche Lues. In den übrigen Fällen handelt es sich um nicht luetische Erkrankungen, und 10mal fehlt die Diagnose.

Von den Differenzen waren bei Sachs schwach positiv, bei Wassermann negativ:

27 bei klinisch sicherer Lues; davon waren 7 Fälle am Ende der Behandlung. Wassermann'sche Reaktion schon negativ. Sachs noch schwach positiv
3 bei fraglicher Lues
1 „ Ulcus molle
1 „ Kniegelenksgeschwulst
1 „ Lupus
1 „ Nierenleiden
1 „ Dermatitis und Gonorrhoe
1 „ Gonorrhoe
1 „ Gonitis.

Von den Differenzen waren ferner bei Sachs stark positiv, bei Wassermann negativ 7 Fälle von klinisch sicherer Lues; in diesen Fällen handelte es sich einmal um Lues I, Primäraffekt, Spirochaeta pallida nachgewiesen, einmal um Lues II während der Behandlung nach 4 Neosalvarsan- und nach 2 Sublimat- und $4^1/_2$ Hg-Salizylspritzen, Wassermann war zum erstenmal negativ, Sachs noch positiv,

1mal um Lues II nach 4 Neosalvarsan (nach der 5. Neosalvarsan waren beide Reaktionen negativ),
1mal um Lues latens nach der Kur,
1mal um Lues latens nach 4 Kuren,
1mal um Lues II, Spirochaeta pallida

in den erodierten Papeln nachgewiesen; Wassermann'sche Reaktion war bei der 5. Blutentnahme wieder negativ, Sachs, der bei der 5. Blutentnahme parallel gesetzt wurde, stark positiv.

1 mal bei Tabes dorsalis,
1 mal bei fraglicher Lues.

Die Wassermann'sche Reaktion zeigte 4 mal stark positiv an bei Lues latens, während Sachs negativ war, und 1 mal beim Primäraffekt.

Ferner zeigte Wassermann schwach positiv an in 36 Fällen bei sicherer Lues,

5 mal bei fraglicher Lues,
1 mal bei Neurasthenie,
1 mal bei Herzleiden,
1 mal bei Skabies,
2 mal bei Gonorrhoe,
1 mal bei Ulcus cruris.

Von Ulcera mollia wurden 122 Fälle untersucht, davon war in einem Falle die Sachs-Georgische Reaktion schwach positiv, während die Wassermann'sche Reaktion negativ ausfiel. In einem Falle waren beide schwach positiv, und in den übrigen 120 Fällen waren beide Reaktionen übereinstimmend negativ.

Liquor cerebrospinalis wurde in 79 Fällen geprüft. In 58 Fällen der Prüfung von Liquor cerebrospinalis fielen beide Reaktionen übereinstimmend negativ aus.

17 mal waren beide Reaktionen stark positiv,
2 mal war die Wassermann'sche Reaktion stark positiv und die Sach-Georgi'sche schwach positiv.

In beiden Fällen handelt es sich um Lues cerebri. Die Resultate waren bei den Mengen von 0,2 ccm: Wassermann'sche Reaktion +, nach Sachs —, bei 0,5 ccm nach Wassermann ++, nach Sachs ++, bei 1,0 ccm nach Wassermann ++++. Zur letzten Menge von 1,0 ccm für Sachs fehlte es an Liquor cerebrospinalis[1]). Bei dem zweiten Falle von Lues cerebri verhielten sich die Reaktionen in folgender Weise: Bei der Menge von 0,2 ccm fiel die Wassermann'sche Reaktion negativ, die Sachs Georgi'sche ganz schwach positiv aus. Bei der Menge von 0,5 ccm Wassermann'sche Reaktion ++++, Sachs ++, bei 1,0 ccm Wassermann'sche Reaktion ++++, Sachs ++.

Einmal war Sachs stark positiv und Wassermann negativ. Hier handelte es sich um eine sichere Lues II, Papeln ad genitale, Spirochaeta pallida + und rechtsseitige Fazialisparese. Im Serum waren beide Reaktionen stark positiv. Einmal war Sachs schwach positiv, während Wassermann'sche Reaktion negativ ausfiel, es handelte sich um Lues II. Serum stark positiv bei beiden Reaktionen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass unter 1750 untersuchten Fällen 1577, also 90 pCt., in beiden Reaktionen übereinstimmende Resultate ergaben. Sachs allein fiel 45 mal positiv aus, während Wassermann negativ war. Wassermann zeigte 52 mal positiv an, während Sachs negativ war. Unter den Differenzen waren klinisch oder anamnestisch sichere Luesfälle 75, fragliche Luesfälle 9, andere Erkrankungen 13. Sehr wenig Differenzen resultieren aus dem von uns bereiteten Extrakt. Für die erheblich grössere Zahl muss der uns zugesandte Extrakt verantwortlich gemacht werden.

In dem Frankfurter Institut für experimentelle Therapie wurden von Sachs und Georgi nahezu 3000 Sera geprüft, von denen 140 divergierende Resultate ergaben.

Sachs selber sagte über seine Ergebnisse: „Aus den von uns erhaltenen Ergebnissen möchten wir zunächst nur die Schlussfolgerung

---

1) Dieser Fall ist daher nicht zu verwerten.

ziehen, dass die benutzte einfache Methodik zu einer Differenzierung von biologischen Verschiedenheiten des Blutserums führt. Bei der Uebereinstimmung, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit der Wassermann'schen Reaktion besteht, sind unsere Untersuchungen jedenfalls für die Analyse und das Verständnis der Serumeigenschaften bei Syphilis und ihres Zusammenwirkens mit den Extraktstoffen von Interesse." Er weist auf die praktisch-klinische Erprobung hin, die zeigen wird, inwieweit die einfache Methodik sich als brauchbar erweisen wird für die Serodiagnostik der Syphilis.

Ueber weitere Erfahrungen mit der Sachs-Georgi'schen Reaktion berichten Nathan und Weichbrodt, die sie an fast 3000 Sera prüften. Sie fanden in 94,9 pCt. der Fälle Uebereinstimmung zwischen der Ausflockung und der Komplementbindungsreaktion. In 3,18 pCt. war die Sachs-Georgi'sche, in 1,88 pCt. nur die Wassermann'sche Reaktion stärker oder allein positiv. Dabei lag in 3,4 pCt. der Fälle anamnestisch Syphilis vor.

Ueber Untersuchungen von Lumbalflüssigkeiten berichtete Georgi bei der Tagung der Südwestdeutschen Dermatologischen Vereinigung. Von 110 Fällen fielen 30mal beide Reaktionen übereinstimmend positiv und 69mal übereinstimmend negativ aus. In 11 Fällen war Sachs negativ, Wassermann positiv. Die Versuche wurden mit nicht inaktiviertem Liquor cerebrospinalis gemacht, während wir in unserem Institute den Liquor cerebrospinalis zur Wassermann'schen sowie den zur Sachs'schen Reaktion inaktivierten und in aufsteigenden Mengen von 0,2—0,5—1,0 ccm untersuchten. Wir erhielten mit dem inaktivierten Liquor sehr gute Resultate. Wassermann und Sachs stimmten völlig überein in 79 geprüften Fällen, zweimal davon war Sachs schwächer positiv. In einem Falle von sicherer Lues war Sachs stark positiv, während Wassermann negativ blieb. Beobachtungen von Nathan, dass bei primärer Syphilis die Ausflockung vor der Komplementbindung positiv wird, und dass sie während einer antiluetischen Kur länger positiv bleibt, haben wir in mehreren Fällen bestätigen können. Vielleicht zeigen längere Beobachtungen, dass die Sachs-Georgi'sche Reaktion unter Umständen empfindlicher ist als die Wassermann'sche Reaktion.

Zusammenfassend ist zu sagen: Die unschätzbare Bedeutung, die die Wassermann'sche Reaktion für die Diagnostik, Therapie und Prognose der Lues besitzt, geht bei der weitgehenden Uebereinstimmung beider auch auf die Sachs-Georgi'sche über. Als ein Ersatz der Wassermann'schen Reaktion kann sie trotz vereinfachter Technik noch nicht angesehen werden. Dafür ist die Zahl der untersuchten Fälle noch zu klein, auch müssten die Prüfungen noch auf mehr nichtluetische Erkrankungen ausgedehnt werden, um abgrenzen zu können, wie weit die Reaktion für Lues spezifisch ist. Aber dass die Sachs-Georgi'sche Reaktion eine wertvolle Kontrolle der Wassermann'schen Reaktion ist, und der gleichmässige Ausfall beider Reaktionen für uns eine gesteigerte Sicherheit der Serodiagnostik der Syphilis darstellt, darf heute schon ausgesprochen werden.

Wenn auch die Technik bei der Ausführung der Sachs-Georgi'schen Reaktion eine bedeutend vereinfachte ist, so darf nicht unbeachtet bleiben, dass zum Ablesen der Resultate durchaus ein geschultes Auge erforderlich ist und diese Reaktion wiederum nur bei einem erfahrenen Serologen jene obenerwähnte Sicherheit bietet.

Lebenslauf.

Ich, Anna Raabe, geb. Raabe, bin am 17. April 1883 zu Jacubovo, dem Gute meiner Eltern, geboren. Von 1890 bis 1899 besuchte ich die höhere Töchterschule der Frau Professor Aubert zu Berlin, von 1900 bis 1904 das Königlich preussische Seminar für Mittelschulen zu Stift Keppel und bestand dort die Prüfung am 4. März 1904. April 1906 erhielt ich das Certificat d'études françaises an der Universität Grenoble. Am 24. März 1910 bestand ich nach privater Vorbereitung die Maturitätsprüfung vor der Eidgenössischen Maturitätskommission zu Basel. Oktober 1910 begann ich das medizinische Studium zunächst in München und setzte es fort in Heidelberg und Freiburg im Breisgau, bestand dort am 8. November 1913 die ärztliche Vorprüfung. Nach weiterem, durch Krankheit unterbrochenem Studium in Kiel und Halle a. S. bestand ich in Halle am 7. Februar 1918 das medizinische Staatsexamen. Vom 1. März bis zum 15. Juli 1918 war ich als Medizinalpraktikantin im Krankenhause Westend zu Charlottenburg auf der I. inneren Abteilung unter Prof. Dr. Umber tätig und vom 1. August 1918 bis zum 28. Februar 1919 in der Hautklinik und Hautpoliklinik der Charité unter dem stellvertretenden Direktor Herrn Dr. Franz Blumenthal. Am 1. März 1919 wurde ich approbiert und blieb weiter als Volontärassistentin an der genannten Klinik.